

**Oral administration forms for peptidic m dicaments**

Patent Number: DE4140178

Publication date: 1993-06-09

Inventor(s): -

Applicant(s):: -

Requested Patent: ☐ DE4140178

Application Number: DE19914140178 19911205

Priority Number(s): DE19914140178 19911205

IPC Classification: A61K31/405

EC Classification: A61K9/16H6H, A61K9/20H6H, A61K9/20K4B, A61K9/50M, A61K9/51, A61K38/28

Equivalents:

---

**Abstract**

---

An oral administration form for peptidic medicaments contains at least one peptidic medicament in a matrix capable of dissolving under physiological conditions and consisting of gelatin, fractionated gelatin, collagen hydrolysate or a gelatin deriv. and pharmaceutically conventional carriers and auxiliaries, so that the colloidal or dissolved peptidic medicament has a charge and the molecules of the matrix former have the opposite charge. The medicament is insulin. The gelatine has m.wt. distribution max. at 104-107 D. The medicament is essentially microencapsulated in the gelatine. The application form is in layer form, with a synthetic or natural coating, esp. in the form of a coated tablet. A slow release form can be combined with a rapid release form, the outermost layer pref. contg. the slow-release form and the second layer or nucleus contg. the acute form.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 41 40 178 A 1

51 Int. Cl.<sup>5</sup>:  
A 61 K 31/405

21 Aktenzeichen: P 41 40 178.6  
22 Anmeldetag: 5. 12. 91  
43 Offenlegungstag: 9. .6. 93

DE 41 40 178 A 1

71 Anmelder:  
Alfatec-Pharma GmbH, 6900 Heidelberg, DE

74 Vertreter:  
Kuhnen, R., Dipl.-Ing.; Wacker, P., Dipl.-Ing.  
Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Fürniß, P., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte; Hübner, H., Dipl.-Ing.,  
Rechtsanw.; Röß, W., Dipl.-Ing.Univ.; Kaiser, J.,  
Dipl.-Chem.Univ.Dr.rer.nat.; Brandl, F., Dipl.-Phys.,  
Pat.-Anwälte, 8050 Freising

72 Erfinder:  
Wunderlich, Jens-Christian, 6900 Heidelberg, DE;  
Schick, Ursula, 6908 Wiesloch, DE; Werry, Jürgen,  
Dr., 6700 Ludwigshafen, DE; Freidenreich, Jürgen,  
Dr., 6905 Schriesheim, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- 54 Akutform für ein 3-Indolylessigsäurederivat enthaltendes Arzneimittel und seine Herstellung
- 57 Ein Arzneimittel zur akuten Behandlung von rheumatischen und/oder entzündlichen Erkrankungen, das Indometacin als Wirksubstanz in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols auf Gelatinebasis enthält, erfüllt alle Anforderungen an eine schnell anflutende Akutform.

DE 41 40 178 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur Behandlung von rheumatischen und/oder entzündlichen, sowie schmerzhaften Erkrankungen, das 3-Indolylessigsäurederivate in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols enthält, insbesondere Akutformen hiervon, sowie ein Verfahren zur Herstellung eines kolloid-dispersen Systems von Indometacin oder Acemetacin, sowie seine Verwendung.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein solches Arzneimittel, das 3-Indolylessigsäurederivate, besonders Indometacin oder Acemetacin als Akutform enthält. Schließlich betrifft die Erfindung die Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von 3-Indolylessigsäurederivaten, besonders Indometacin oder Acemetacin, zur Herstellung von Arzneimitteln mit akuter analgetischer und/oder antirheumatischer Wirkung.

Trotz vielfältiger galenischer Entwicklungen peroraler, schnell anflutender Akutzubereitungen ist es bis heute bei handelsüblichen Arzneimitteln, die 3-Indolylessigsäurederivate, besonders Indometacin oder Acemetacin enthalten, noch nicht gelungen, den arzneiformspezifischen Parameter der Wirkstofffreigabe mit anschließender Wirkstoffresorption so optimal an die physiologischen Gegebenheiten (pH-Verhältnisse im Gastrointestinaltrakt, gastrointestinale Verweilzeit von Formlingen, spezifische Resorptionsfenster für bestimmte Wirkstoffe) anzupassen, daß die Hauptanforderung an eine Akutdarzneiform erfüllt wird:

Verkürzte Zeit bis zum Auftreten des Plasmaspiegelmaksimalwerts ( $t_{max}$ ), z. B. 1 h und weniger

— und als Voraussetzung dafür möglichst schnelle Resorption des Wirkstoffs nach Freisetzung aus der Arzneiform.

Diese Forderung soll eine hohe therapeutische Effizienz bewirken und damit die Patienten-Compliance entscheidend erhöhen.

Das mittlerweile schon fast als klassisches, nichtstereoidales Antiphlogistikum zu bezeichnende Indometacin, (1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl)essigsäure,  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ , stellt eine wirksame entzündungshemmende Substanz dar, die besonders in der Therapie des akuten Rheuma- und Gichtanfalls eine wichtige Rolle spielt. Andere Krankheitsbilder, bei denen die Behandlung mit Indometacin indiziert ist, sind z. B. rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans oder Osteoarthritis. Hierfür sind Indometacin-Zubereitungen mit 25 mg und 50 mg Wirkstoffgehalt handelsüblich.

Acemetacin, (1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl)essigsäurecarboxymethylester,  $C_{21}H_{16}ClNO_6$ , stellt einen Ester des Indometacins dar, der im Stoffwechsel größtenteils zu Indometacin metabolisiert wird. Sein Wirkprofil entspricht weitgehend dem des Indometacins. Ein wesentlicher Unterschied soll jedoch in der besseren Verträglichkeit bestehen, da Acemetacin im Gegensatz zu Indometacin nur schwach ausgeprägte ulcerogene Eigenschaften besitzen soll.

Das Problem, das man bei der Entwicklung schnell anflutender Akutzubereitungen mit den besagten Wirkstoffen zu überwinden hat, stellt sich folgendermaßen dar, wie am Beispiel des Indometacins deutlich gemacht wird:

Indometacin ist eine praktisch wasserunlösliche Wirkstoffsaure mit einem  $pK_A$ -Wert von 4,5. Da im allgemeinen nur Stoffe, die im Organismus gelöst und un-

dissoziiert vorliegen, resorbiert werden, ist für Indometacin keine nennenswerte Resorption im sauren Magen-Milieu (pH 1) zu erwarten. Erst im Verlauf der weiteren gastrointestinalen Passage (pH-Erhöhung im Duodenum) löst sich genügend Wirkstoff, so daß die Resorption in Gang kommt. Dementsprechend treten bei handelsüblichen Indometacin-Akutdarzneiformen maximale Plasmaspiegel erst nach ca. 1—3 h auf ( $t_{max}$ ). Diese Werte sind mit Vorbehalt zu betrachten, denn aufgrund starker inter- und intraindividuelle Schwankungen bei der Magenverweilzeit peroraler, nicht retardierter Zubereitungen (z. B. wegen Art und Menge der aufgenommenen Nahrung) gelangt eine Indometacin-Wirkstoff-Dosis nicht immer zur vorherbestimmbaren Zeit in obigen Resorptionsbereich (sog. Resorptionsfenster). Indometacin stellt also einen solchen Wirkstoff dar, bei dem die Resorptionskinetik stets in Bezug zur gastrointestinalen Verweilzeit der Zubereitung gesetzt werden muß.

Daher sind als Zubereitungen vorwiegend in Hartgelatinekapselform abgefüllte Pellets oder Granulate im Handel, weil diese aufgrund ihres geringen Durchmessers (i. a. 1—1,5 mm) noch relativ schnell den Magen passieren können. In Abhängigkeit von Art und Menge der aufgenommenen Nahrung, Füllungszustand des Magens etc. liegen durchschnittliche Verweilzeiten bei ca. 100 min, können aber auch auf z. B. bis zu 300 min ansteigen.

In Kenntnis dieser Fakten wird es leicht verständlich, daß ein unter Schmerzen leidender Patient noch vor dem Wirkeintritt der ersten Dosis eine zweite oder dritte Dosis einnimmt. Damit steigt natürlich die Gefahr einer Überdosierung an.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von rheumatischen und/oder entzündlichen, sowie schmerzhaften Erkrankungen für die schnelle Freisetzung und Anflutung von 3-Indolylessigsäurederivaten, besonders Indometacin oder Acemetacin zu entwickeln, die die oben zum Stand der Technik genannten Nachteile weitgehend vermeiden.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das 3-Indolylessigsäurederivat, besonders Indometacin oder Acemetacin, als Akutform in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols vorliegt. Ein solches Nanosol weist eine innere Phase aus dem 3-Indolylessigsäurederivat, besonders Indometacin oder Acemetacin, das eine Teilchengröße von 10—800 nm aufweist, eine äußere Phase aus Gelatine, einem Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat und einen annähernden oder vollständigen isoelektrischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase auf.

Diese Aufgabe wird weiterhin durch ein Verfahren zur Herstellung eines kolloid-dispersen Systems von 3-Indolylessigsäurederivaten, besonders Indometacin oder Acemetacin gelöst, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Gelatine, ein Kollagenhydrolysat oder ein Gelatinederivat nach ihrem (seinem) isoelektrischen Punkt (IEP) so auswählt, daß ihr (sein) IEP mit dem Ladungszustand der Partikel des 3-Indolylessigsäurederivats, besonders Indometacin oder Acemetacin so abgestimmt ist, daß die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder das Gelatinederivat bei einem bestimmten pH-Wert mit den ungelösten Partikeln des 3-Indolylessigsäurederivats, besonders Indometacin oder Acemetacin zu Ladungsneutralität führt; die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder das Gelatinederivat in die wäßrige Solform überführt; den pH-Wert in Abhängigkeit von dem IEP der Gelatine auf einen solchen Wert einstellt, daß die sich bildenden Nanopartikel des 3-Indolylessigsäu-

rederivats, besonders Indometacin oder Acemetacin, annähernd oder vollständig ladungsneutral stabilisiert werden; und vor oder nach der letztgenannten Stufe das 3-Indolylessigsäurederivat, besonders Indometacin oder Acemetacin in dem wäßrigen Gelatinesol löst oder eine Lösung des 3-Indolylessigsäurederivats, besonders Indometacin oder Acemetacin mit dem wäßrigen Gelatinesol vereinigt.

Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Arzneimittels sowie des Verfahrens zu seiner Herstellung werden in den Unteransprüchen genannt und beansprucht.

In der Patentanmeldung desselben Anmelders mit dem Titel "Pharmazeutisch applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung" vom selben Tage (11AL2703), deren Inhalt auch zum Inhalt der vorliegenden Patentanmeldung gemacht wird, werden Nanosole und Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben, die es ermöglichen, kolloid-disperse Lösungen von in Wasser schwerlöslichen Wirkstoffen durch Gelatine, Kollagenhydrolysate oder Gelatinderivate zu stabilisieren, wenn man den isotonischen Punkt (= Ladungsausgleich) zwischen Gelatine und den gefällten, auf der Oberfläche geladenen Wirkstoffpartikeln zumindest annähernd einstellt. Dabei bringt man das System Wirkstoffpartikel/Gelatine dadurch zum Ladungsausgleich, daß die Oberflächenladung der Partikel durch entsprechende Gegenladung der Gelatinemoleküle kompensiert wird. Erreicht wird dies durch Einstellung einer bestimmten Ladung auf den Gelatinemolekülen, die in Abhängigkeit zu ihrem isoelektrischen Punkt und dem pH-Wert der Lösung steht. Durch eine solche Stabilisierung liegen die Partikel nahezu monodispers vor und sind am Wachstum gehindert.

Ebenso wird der Inhalt der Zusatzanmeldung zu der genannten Patentanmeldung mit dem Titel "Ein 2-Arylpropionsäurederivat in Nanosolform enthaltendes Arzneimittel und seine Herstellung" (11AL2704) von demselben Anmelderstag zum Gegenstand der Offenbarung der vorliegenden Patentanmeldung gemacht.

Weitere Patentanmeldungen der Alfatec-Pharma GmbH, gegebenenfalls auch der PAZ Arzneimittelentwicklungsgesellschaft mbH, von demselben Tage betreffen die Akutform von 2-Arylpropionsäurederivaten (11 AL2704), die Retardform von Dihydropyridinderivaten (11 AL2705), die Akutform von S- und R-Ibuprofen (11 AL2706), die Retardform von S- und R-Ibuprofen (11 AL2707), die Akutform von S- und R-Flurbiprofen (11 AL2706), die Retardform von S- und R-Flurbiprofen (11 AL2709), die Akutform von Glibenclamid (11 AL2710) und die Retardform von Indolylessigsäurederivaten (11 AL2712). Ihre Offenbarung wird ebenfalls zum Gegenstand der Offenbarung der vorliegenden Patentanmeldung gemacht.

Überraschenderweise zeigt sich, daß das Vorliegen stabiler Nanopartikel im Falle der schwer wasserlöslichen 3-Indolylessigsäurederivate, besonders Indometacin oder Acemetacin, völlig ausreichend ist, eine Arzneistoffresorption zu erreichen, die

- a) unmittelbar auf die Wirkstofffreisetzung aus seiner Zubereitung im Magen erfolgt;
- b) unabhängig von den oben geschilderten physiologischen Bedingungen ist;
- c) unabhängig von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Wirkstoffsäure ist;
- d) nahezu vollständig ist und
- e) ohne vorgelagertes Gleichgewicht der Wirkstoffauflösung erfolgt wie bei herkömmlichen Prä-

paraten (der Wirkstoff steht in resorptionsfähiger Form unmittelbar an jedem beliebigen Resorptionsort zur Verfügung).

Damit läßt sich bei diesem Wirkstoff eine Bioverfügbarkeit und Anflutung erreichen, wie sie bisher nicht bekannt ist. Damit verbunden ist ebenso eine Verkürzung der Zeit von der Applikation bis zum Erreichen der Plasmawirkstoffkonzentration im therapeutischen Niveau. Außerdem wird die in der erfindungsgemäßen Arzneiform enthaltene Wirkstoffdosis vollständig ausgenutzt, so daß damit insgesamt gesehen eine Dosisverminderung gegenüber konventionellen Präparaten bei vergleichbarer Wirkung zustande kommt. Erstaunlicherweise hat sich nämlich gezeigt, daß diese Nanopartikel in dem erfindungsgemäßen Nanosol an jedem gewünschten Resorptionsort ungehindert die Gastrointestinalmembran passieren können (resorbiert werden). Sie verhalten sich also, biopharmazeutisch gesehen, wie eine echte Lösung, ohne aber eine solche zu sein.

Es hat sich erstaunlicherweise gezeigt, daß nur Nanopartikel, deren Größe im Bereich von 10–600 nm liegt, bevorzugt unterhalb 400 nm direkt resorbiert werden können. Diese Bedingungen werden durch die erfindungsgemäßen Nanosole mit 3-Indolylessigsäurederivaten, besonders Indometacin oder Acemetacin als Wirkstoff, erfüllt.

Die Vorteile dieses neuartigen Produktes liegen damit auf der Hand. Durch eine kontrollierte Resorption der Wirkstoffe bereits im Magen kann die aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit bisher als problematisch eingestufte Anflutungsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit von 3-Indolylessigsäurederivaten, besonders Indometacin oder Acemetacin überraschenderweise erheblich verbessert werden unter gleichzeitiger Erhöhung der Verträglichkeit.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Nanosole zeichnen sich durch hohe Stabilitäten, insbesondere im sauren Bereich aus, ohne zu floccen oder auszukristallisieren. Das bedeutet, daß das Nanosol ausreichend lang während der Magenverweilzeit und unabhängig von auftretenden pH-Schwankungen, z. B. durch Nahrungseinfluß, der Magenmucosa für die Resorption zur Verfügung steht.

Bei pH-Werten unterhalb von 2 kann die Stabilität des Nanosols durch Auswahl einer auf diesen pH-Bereich abgestimmten Gelatinesorte noch verbessert werden.

Die Teilchen der Nanosole liegen nach ihrer Herstellung, nach Resuspendierung des getrockneten Pulvers und nach Resuspendierung aus einer Arzneiform in Teilchengrößen von 10 bis 600 nm, bevorzugt unterhalb 400 nm und darüberhinaus nahezu monodispers vor. Weiterhin ist das Nanosol im resuspendierten Zustand als Nanodispersion im Magen gut verteilt, was optimale Voraussetzungen für die Resorption schafft. Da die Nanopartikel stabilisiert vorliegen, können sie als solche resorbiert werden, ohne daß sie vorher aufgelöst werden müssen. Damit entfällt ein zeitlich vorgelagertes Lösungsgleichgewicht wie bei mikronisierten Pulvern oder wasserlöslichen Salzen in jedem Falle. Sie verhalten sich demnach, biopharmazeutisch gesehen wie eine echte Lösung, ohne aber eine solche zu sein.

Somit wird erstmals durch die vorliegende Erfindung eine kontrollierte Resorption im Gastrointestinaltrakt bereits während der Magenverweilzeit möglich. Die Resorption ist nicht mehr auf den Dünndarmbereich beschränkt; es wird eine schnelle Anflutung für 3-Indoly-

essigsäurederivate, besonders Indometacin oder Acemetacin ermöglicht.

Damit ist es überraschend möglich, bei diesen Arzneistoffen erstmals einen  $t_{\max}$ -Wert unterhalb von 1 h, insbesondere unterhalb von 30 min, zu erreichen.

Zusätzlich läßt sich auch eine Erhöhung des Blutspiegelmaksimalwertes  $c_{\max}$  feststellen. Die Erhöhung von  $c_{\max}$  kann daher u. U. eine Dosisreduktion bei gleicher Wirksamkeit zur Folge haben.

Wie in-vitro Versuche gezeigt haben, ist aufgrund der aufgeführten langen Stabilitäten der erfindungsgemäßen Nanosole die Gefahr der Rekristallisation im Magen auszuschließen.

Weiterhin kann die Akutform von 3-Indolylessigsäurederivaten auch mit einer Retardformulierung für 3-Indolylessigsäurederivate kombiniert werden.

Als besondere Ausführungsform kann ein pulverförmiges oder granuliertes Akut-Nanosol mit einer Matrix-Tablette, wie sie in der Patentanmeldung mit dem Titel "Sol-gesteuerte Thermokolloidmatrix auf Gelatinebasis für perorale Retardformen" (11 AL 2713) der ALFA-TEC-Pharma GmbH vom selben Tag beschrieben wird, z. B. in einer Hartgelatine kapsel kombiniert werden. Der Inhalt der genannten Anmeldung wird auch zum Inhalt der vorliegenden Patentanmeldung gemacht.

Eine solche Arzneiform setzt den Wirkstoff zunächst schnell frei und die Erhaltungsdosis (Matrix-Tablette) mit hoher Reproduzierbarkeit konstant nach einem Geschwindigkeitsgesetz nullter Ordnung.

Das getrocknete Nanosol kann zu Arzneiformen, beispielsweise zu einer Tablette, weiterverarbeitet und daraus resuspendiert werden. Somit wird ein magensaftresistenter Überzug zum Schutz vor "Inaktivierung" der Wirkstoffe durch den sauren Magen-pH überflüssig.

Die Gefahr einer Überdosierung durch Mehrfacheinnahme wird durch den schnellen Eintritt des therapeutischen Effektes als Folge der Resorption im Magen ausgeschlossen. Alle Nachteile und Gefahren eines magensaftresistenten Überzugs entfallen. Somit dient die vorliegende Erfindung auch der Erhöhung der Patienten-Compliance. Dies alles stellt einen entscheidenden Beitrag zur geforderten Arzneimittelsicherheit dar.

Grundsätzlich läßt sich das erfindungsgemäße Produkt zu allen peroral zu applizierenden Arzneiformen verarbeiten, insbesondere kann es direkt als Pulver in Hartgelatine kapseln abgefüllt werden. Es eignet sich auch hervorragend zur Direkttablettierung. Eine Verarbeitung zu einem Trinkgranulat, schnellauf lösenden Pellets oder Trinktabletten ist für die Applikation als schnell anflutende Akutform von besonderem Interesse.

Prinzipiell eignen sich zur Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Nanosole alle in der genannten Anmeldung "Pharmazeutisch applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung" (11 AL2703) der ALFATEC-Pharma GmbH genannten Vorgehensweisen und Verfahrensvarianten und die Herstellung von Gelatine (Beispiel I bis III). Im Falle der Akutform für 3-Indolylessigsäurederivate sei als bevorzugt geeignetes Verfahren für die Nanosol-Herstellung die Variante Nr. II und III genannt.

Gelatine ist ein aus kollagenhaltigem Material gewonnenes Skleroprotein, das je nach Herstellungsprozeß unterschiedliche Eigenschaften hat. Es existieren Molekulargewichtsbereiche von einigen Tausend D bis hin zu einigen Millionen D, die in ihrer Molekulargewichtszusammensetzung und in ihrem physikalisch-chemischen Verhalten höchst unterschiedlich sein können. Bei genauer Kenntnis dieser Zusammenhänge lassen

sich neue pharmazeutische Anwendungen finden, die sich durch hohe Reproduzierbarkeit und einfache technologische Verarbeitung auszeichnen. Einzelheiten können aus den o.g. Anmeldungen entnommen werden. Bei besonders schonender Herstellungsweise kann man Gelatinesorten erhalten, die nur einen geringen Anteil an rechtsdrehenden Aminosäuren aufweisen und somit ähnlich aufgebaut sind wie das native Kollagenmolekül. Diese Gelatinen zeichnen sich zum Beispiel durch besonders gute Stabilisierungseigenschaften für Nanosole aus. Eine solche Gelatine ist erfindungsgemäß vorteilhaft geeignet. Je nach Aufarbeitung des Rohmaterials (saurer oder basischer Aufschluß) erhält man Gelatinen, deren isoelektrische Punkte ganz unterschiedlich sind. Durch spezielle Herstellungstechniken können isoelektrische Punkte gezielt hergestellt werden, wobei die Molekulargewichtsverteilung auf den Anwendungsfall abgestimmt sein kann.

Im Falle von 3-Indolylessigsäurederivaten, insbesondere bei höherer Dosierung sind bevorzugt Gelatinesorten geeignet, die einen Anteil an rechtsdrehenden Aminosäuren unterhalb von 20% aufweisen und deren Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb  $10^5$  D liegt. Zur Tablettenherstellung, wie sie üblicherweise bei Schmerzmitteln im Vordergrund steht, eignen sich bevorzugt Gelatinesorten mit Bloomwerten von 0–50. Bei den genannten Gelatinen kann vorteilhafterweise ein Gewichtsverhältnis Gelatine zu Wirkstoff von 0,5:1 bis 3:1 eingehalten werden.

Für die erfindungsgemäß verwendeten Nanosole eignen sich auch handelsübliche Gelatinen, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate und Gelatinederivate, insbesondere solche Sorten, die durch eine niedrige Bloomzahl von 0 (kaltwasserlösliche Gelatine oder Kollagenhydrolysate) bis 240 Bloom, vorzugsweise 0 bis 170 Bloom charakterisiert sind.

Im Falle der 3-Indolylessigsäurederivate werden bevorzugt Gelatinesorten mit IEP's von 3,5 bis 7,5 eingesetzt.

Für die Sprüh- oder Gefriertrocknung von 3-Indolylessigsäurederivat-Nanosolen hat sich ein Zusatz von Polvinylpyrrolidon (PVP) zur wäßrigen Gelatinelösung, insbesondere PVP K 15 oder PVP K 25 im Gewichtsverhältnis von 1:5 bis 1:30 als vorteilhaft gezeigt, wobei ohne negative Beeinflussung der Stabilität des Nanosols ein gut rieselfähiges Pulver erhalten wird.

Die in den Beispielen angegebenen erfindungsgemäßen Verfahren und Vorgehensweisen entsprechen in ihren Ausführungsformen der Anmeldung "Ein 2-Arylpropionsäurederivat in Nanosolform enthaltendes Arzneimittel und seine Herstellung" (11 AL2704).

Alle Arbeiten mit Indometacin oder Acemetacin sind unter Lichtschutz durchzuführen.

#### Beispiel 1

Wirkstoff: Indometacin, Wirkstoffsäure  
Gelatintyp: handelsüblich, Typ B, 60 Bloom,  
Nanosol-Herstellung: analog Verfahren II Gewichtsverhältnis Gelatine/Wirkstoff: 6:1

Der Arbeits-pH-Bereich liegt unterhalb des pKs-Wertes von 4,5.

Nach Durchführung des erfindungsgemäßen Vortests und der Meßreihe zur Bestimmung der optimalen Gelatinesorte wird ein Stabilitätsmaximum mit einer Gelatine Typ B (IEP 5,2) bei einem pH-Wert von 3,1 ermittelt.

600 g obiger Gelatine werden in 10 l dest. Wasser

gelöst. In dieser Gelatinelösung werden 100 g Indometacin suspendiert. Natronlauge wird zugegeben, sodaß der pH-Wert des Systems im Bereich von 7–6 eingestellt wird. Es wird solange weitergerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf pH 3,1 eingestellt, wobei sich das Nanosol bildet.

Durch anschließende Sprühtrocknung wird das Wasser entzogen. Unter Zusatz üblicher Tablettierhilfsstoffe wird das getrocknete Nanosol auf einer Exzenterpresse zu Tabletten verpreßt. Es resultieren schnell anflutende Tabletten mit jeweils 50 mg Indometacingehalt.

Teilchengrößenmessungen (BI-FOQUELS on-line Particle-Sizer) ergeben durchschnittliche Teilchengrößen von ca. 370 nm.

#### Beispiel 2

Analog Beispiel 1, nur die wird die Gelatine vor der Herstellung der Lösung mit 10 g Polyvinylpyrrolidon K 15 gemischt.

Teilchengrößenmessungen ergeben durchschnittliche Teilchengrößen von ca. 390 nm.

In einem Dissolutionstest nach USP (750 ml Prüfvolumen, bestehend aus 1 Volumenteil Phosphatpuffer pH 7,2 und 4 Volumenteilen Wasser, paddle, 100 rpm, 37°C) ergibt sich eine vollständige Tablettenauflösung innerhalb von 15 Minuten. Im Vergleich dazu werden Tabletten aus Beispiel 1 unter gleichen Prüfbedingungen untersucht und zeigen im Durchschnitt um 20% höhere Auflösezeiten.

#### Beispiel 3

Wirkstoff: Indometacin, Wirkstoffsäure  
Gelatinetyp: Kollagenhydrolysat (IEP 5,2), Herstellung nach Beispiel II  
Nanosol-Herstellung: analog Verfahren III  
Gewichtsverhältnis Gelatine/Wirkstoff: 4 : 1

300 g oben spezifizierter Gelatine werden in 3 l destilliertem Wasser gelöst und ein pH-Wert von 3,1 eingestellt.

75 g Indometacin werden in 500 ml Isopropanol gelöst. Beide Lösungen werden vereinigt und das organische Lösungsmittel durch Evaporation unter Vakuum entfernt, wobei sich das Nanosol bildet.

Anschließend wird lyophilisiert. Das erhaltene Pulver wird in opake Hartgelatine kapseln mit einem Gehalt von jeweils 25 mg Indometacin abgefüllt.

Diese Kapseln ergeben in einem Dissolutionstest nach USP (750 ml Prüfvolumen, bestehend aus 1 Volumenteil Phosphatpuffer pH 7,2 und 4 Volumenteilen Wasser, Drehkörbchen, 100 rpm, 37°C) einen Kapselzerfall innerhalb von 3 min.

#### Patentansprüche

1. Arzneimittel zur Behandlung von rheumatischen und/oder entzündlichen Erkrankungen, enthaltend ein 3-Indolylessigsäurederivat neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß das 3-Indolylessigsäurederivat als Akutform in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols vorliegt.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Nanosol

a) eine innere Phase aus dem 3-Indolylessigsäurederivat, das eine Teilchengröße von 10–600 nm aufweist und eine Oberflächenladung besitzt,

b) eine äußere Phase aus Gelatine, einem Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat, welche(s) gegensinnig geladen ist, und

c) einen annähernden oder vollständigen isoelektrischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase aufweist.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das 3-Indolylessigsäurederivat Indometacin ist.

4. Arzneimittel nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das 3-Indolylessigsäurederivat Acemetacin ist.

5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das 3-Indolylessigsäurederivat als flüssige, wäßrige Nanodispersion vorliegt.

6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das 3-Indolylessigsäurederivat als feste, resuspendierbare Nanodispersion vorliegt.

7. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das 3-Indolylessigsäurederivat eine durchschnittliche Teilchengröße von 10 bis 600 nm, insbesondere unterhalb von 400 nm aufweist.

8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine ein Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb von  $10^5$  D und Bloomwerte von 0–240 aufweist.

9. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine einen Bloomwert von 0–170 aufweist.

10. Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine einen Peptidanteil von 50–90% aufweist.

11. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine einen Anteil an rechtsdrehenden Aminosäuren unterhalb von 20% aufweist.

12. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis Gelatine zu Wirkstoff 0,5:1 bis 10:1, bevorzugt 0,5:1 bis 3:1 ist.

13. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 12, gekennzeichnet durch eine äußere Phase des Nanosols, die zusätzlich Polyvinylpyrrolidon in einem Gewichtsverhältnis von Gelatine zu Polyvinylpyrrolidon wie 5:1 bis 500:1 enthält, insbesondere von 5:1 bis 30:1.

14. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform eine schnell auflösende Tablette ist.

15. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform ein schnell auflösendes Pulver oder Granulat ist.

16. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform eine Hartgelatine kapsel mit schnell auflösendem Pulver und langsam auflösender Tablette ist.

17. Arzneimittel zur Behandlung von rheumatischen und/oder entzündlichen Erkrankungen, enthaltend ein 3-Indolylessigsäurederivat neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß das 3-Indolylessig-

säurederivat teilweise als Akutform, teilweise als Retardform in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols vorliegt.

16. Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von Indometacin oder Acemetacin zur Herstellung von Arzneimitteln mit antirheumatischer und/oder antiphlogistischer Akutwirkung.

19. Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von Indometacin oder Acemetacin zur Herstellung eines Antirheumatikums und/oder Antiphlogistikums mit Akut- und Retardwirkung.

20. Verfahren zur Herstellung eines kolloid-dispersen Systems eines 3-Indolylessigsäurederivates, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Gelatine, ein Kollagenhydrolysat oder ein Gelatinederivat nach ihrem (seinem) isoelektrischen Punkt (IEP) so auswählt, daß ihr (sein) IEP mit dem Ladungszustand des 3-Indolylessigsäurederivates so abgestimmt ist, daß die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder das Gelatinederivat bei einem bestimmten pH-Wert mit dem ungelösten 3-Indolylessigsäurederivat zu Ladungsneutralität führt,

b) die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder das Gelatinederivat in die wäßrige Solform überführt,

c) den pH-Wert in Abhängigkeit von dem IEP der Gelatine auf einen solchen Wert einstellt, daß die sich bildenden Nanopartikel des 3-Indolylessigsäurederivates annähernd oder vollständig ladungsneutral stabilisiert werden, und d) vor oder nach der Stufe c) das 3-Indolylessigsäurederivat in dem wäßrigen Gelatinesol löst oder eine Lösung des 3-Indolylessigsäurederivates mit dem wäßrigen Gelatinesol vereinigt.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe d) das gelöste 3-Indolylessigsäurederivat vor der Vereinigung mit dem wäßrigen Gelatinesol kurzzeitig in kolloid-disperse Form von Nanopartikeln überführt und die so erhaltene Dispersion von Nanopartikeln kontinuierlich mit dem wäßrigen Gelatinesol vereinigt.

22. Verfahren nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß man

e1) das 3-Indolylessigsäurederivat in Form von Nanopartikeln ausfällt.

23. Verfahren nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß man

e2) die in Stufe d) erhaltene kolloid-disperse Lösung sprühtrocknet oder gefriertrocknet und so ein stabiles resuspendierbares Nanosol erhält, das nach Wiederauflösung in wäßrigem Medium ein kolloid-disperses System in Nanosolform ergibt.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe d) das 3-Indolylessigsäurederivat in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst, zusetzt.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß man das 3-Indolylessigsäurederivat, in sein Salz überführt.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß man die mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel in Stufe b) dem wäßrigen Gelatinesol zusetzt und

in Stufe d) das 3-Indolylessigsäurederivat in fester Form dieser Mischung zusetzt und damit löst.

27. Verfahren nach Anspruch 24 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß man das organische Lösungsmittel anschließend wieder entfernt.

26. Verfahren nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß man vor Einstellung des pH-Wertes auf den isoionischen Punkt in Stufe c) den pH-Wert so einstellt, daß das Indolylessigsäurederivat ein Salz bildet.

29. Verfahren nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß man im Anschluß an Stufe d) ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel zur Lockerung der Hydrathülle der Gelatinemoleküle zusetzt.

30. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Alkohol zusetzt.

31. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß man die kolloiden Teilchen kontinuierlich mit einer einstellbaren Partikelgröße herstellt.

32. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß man die Teilchengröße kontinuierlich misst.

33. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß man es kontinuierlich durchführt.

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe b) zusätzlich Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis zu der Gelatine von 1:5 bis 1:500, bevorzugt 1:5 bis 1:30 zugebt.

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine einen Bloomwert von 0–170 aufweist.

36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine einen Peptidanteil von 50–90% aufweist.

37. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine einen Anteil an rechtsdrehenden Aminosäuren unterhalb von 20% aufweist.

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis Gelatine zu Wirkstoff 0,5:1 bis 10:1, bevorzugt 0,5:1 bis 3:1 ist.

39. Verwendung eines Arzneimittels, das ein 3-Indolylessigsäurederivat als Akutform in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen enthält, zur Behandlung von rheumatischen und/oder entzündlichen Erkrankungen.

40. Verwendung eines Arzneimittels, das ein 3-Indolylessigsäurederivat teilweise als Akutform, teilweise als Retardform in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen enthält, zur Behandlung von rheumatischen und/oder entzündlichen Erkrankungen.